

08/971960

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

11/17/97

ATTY. DOCKET NO. 026083/0138

In re Patent Application of
Stilz, et al.

Serial No. Unassigned 08/971,960.

Filed: November 17, 1997

For: 5-MEMBERED RING HETEROCYCLES AS INHIBITORS OF
LEUCOCYTE ADHESION AND AS VLA-4 ANTAGONISTS

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

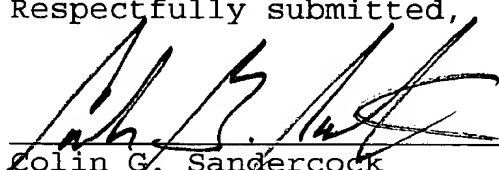
The benefit of the filing date of the following
prior foreign application filed in the following foreign
country is hereby requested, and the right of priority
provided in 35 U.S.C. 119, is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a
certified copy of said original foreign application:

Federal Republic of Germany Patent Application
No. 196 47 380.2 filed November 15, 1996.

Respectfully submitted,

November 17, 1997


Colin G. Sandercock
Reg. No. 31,298

FOLEY & LARDNER
3000 K Street, N.W., Suite 500
Washington, D.C. 20007-5109
Tel: (202) 672-5300

202-672-5569 - Steve MacBride



Bescheinigung

Die HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT in Frankfurt am Main/
Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"5-Ring-Heterocyclen als Inhibitoren der Leuko-
zytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten"

am 15. November 1996 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-
bole C 07 K, A 61 K und C 07 D der Internationalen Patent-
klassifikation erhalten.

München, den 11. August 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the official representing the President of the German Patent Office.

Joost

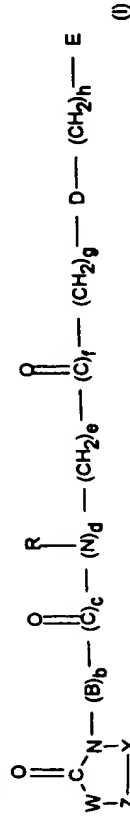
Aktenzeichen: 196 47 380.2

Beschreibung

5

5-Ring-Heterocyclen als Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I



als Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4. Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I und von pharmazeutischen Zubereitungen, die solche Verbindungen enthalten, zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen, der rheumatoiden Arthritis oder von allergischen Erkrankungen, ebenso wie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei solchen Krankheiten.

25 Die Integrine sind eine Gruppe von Adhäsionsrezeptoren, die bei Zell-Zell-bindenden und Zell-Extrazelluläre Matrix-bindenden Prozessen eine wesentliche Rolle spielen. Sie weisen eine $\alpha\beta$ -heterodimere Struktur auf und zeigen eine weite zelluläre Verbreitung und ein hohes Maß an evolutiver Konservierung. Zu den Integrinen gehört zum Beispiel der Fibrinogen-Rezeptor auf Thrombozyten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Fibrinogens interagiert, oder der Vitronectin-

Rezeptor auf Osteoclasten, der vor allem mit der RGD-Sequenz des Vitronectins oder des Osteopontins interagiert. Man teilt die Integrine in drei Großgruppen ein, die $\beta 2$ -Unterfamilie mit den Vertretern LFA-1, Mac-1 und p150/95, die insbesondere für Zell-Zell-Interaktionen des Immunsystems verantwortlich sind, und die Unterfamilien $\beta 1$ und $\beta 3$, deren Vertreter hauptsächlich die Zellanheftung an Komponenten der extrazellulären Matrix vermitteln (Ruoslahti, Annu. Rev. Biochem. 1988, 57, 375). Die Integrine der $\beta 1$ -Unterfamilie, auch VLA-Proteine (very late (activation) antigen) genannt, umfassen mindestens sechs Rezeptoren, die spezifisch mit Fibronectin, Kollagen und/oder Laminin als Liganden interagieren. Innerhalb der VLA-Familie ist das Integrin VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) insofern untypisch, als es hauptsächlich auf lymphoide und myeloide Zellen begrenzt ist und bei diesen verantwortlich ist für Zell-Zell-Interaktionen mit einer Vielzahl von anderen Zellen. VLA-4 vermittelt z. B. die Interaktion von T- und B-Lymphozyten mit dem Heparin II-Bindungsfragment von humanem Plasmafibronektin (FN). Die Bindung von VLA-4 mit dem Heparin II-Bindungsfragment des Plasmafibronektins beruht vor allem auf einer Interaktion mit einer LDVP-Sequenz. Im Unterschied zum Fibrinogen- oder Vitronectin-Rezeptor ist VLA-4 kein typisches RGD-bindendes Integrin (Kilger und Holzmann, J. Mol. Med. 1995, 73, 347).

20 Die im Blut zirkulierenden Leukozyten zeigen normalerweise nur eine geringe Affinität zu den vaskulären endothelialen Zellen, die die Blutgefäße auskleiden. Zytokine, die von entzündetem Gewebe abgegeben werden, bewirken die Aktivierung von Endothelzellen und damit die Expression einer Vielzahl von Zelloberflächenantigenen. Diese umfassen z. B. die Adhäsionsmoleküle ELAM-1

25 (endothelial cell adhesion molecule-1; auch als E-Selektin bezeichnet), das unter anderem Neutrophile bindet, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), das mit LFA-1 (leucocyte function-associated antigen 1) auf Leukozyten interagiert, und VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das verschiedene Leukozyten, unter anderem Lymphozyten, bindet (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). VCAM-1 ist, wie

30 ICAM-1, ein Mitglied der Immunglobulin-Gen-Überfamilie. Identifiziert wurde VCAM-1 (zuerst bekannt als INCAM-110) als ein Adhäsionsmolekül, daß auf endothelialen Zellen durch Entzündungs-Zytokine wie TNF und IL-1 und Lipopolysaccharide (LPS) induziert wird. Elices et al. (Cell 1990, 60, 577) zeigten, daß VLA-4 und

VCAM-1 ein Rezeptor-Ligand-Paar bilden, das die Anheftung von Lymphozyten an aktiviertes Endothel vermittelt. Die Bindung von VCAM-1 an VLA-4 erfolgt dabei nicht durch eine Interaktion des VLA-4 mit einer RGD-Sequenz, eine solche ist im VCAM-1 nicht enthalten (Bergelson et al., Current Biology 1995, 5, 615). VLA-4 tritt aber auch auf anderen Leukozyten auf, und über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird auch die Anheftung von anderen Leukozyten als Lymphozyten vermittelt. VLA-4 repräsentiert somit ein einzelnes Beispiel eines $\beta 1$ -Integrin-Rezeptors, der über die Liganden VCAM-1 bzw. Fibronektin sowohl bei Zell-Zell-Interaktionen als auch bei Zell-Extrazellulärer Matrix-Interaktionen eine wesentliche Rolle spielt.

10

Die Zytokin-induzierten Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten in extravaskuläre Gewebereiche. Leukozyten werden in entzündliche Gewebereiche durch Zelladhäsionsmoleküle rekrutiert, die auf der Oberfläche von endothelialen Zellen exprimiert werden und als Liganden für Leukozyten-Zelloberflächen-Proteine oder -Proteinkomplexe (Rezeptoren) dienen (die Begriffe Ligand und Rezeptor können auch vice versa verwendet werden). Leukozyten aus dem Blut müssen zunächst an endotheliale Zellen anheften, bevor sie in das Synovium auswandern können. Da VCAM-1 an Zellen bindet, die das Integrin VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) tragen, wie Eosinophile, T- und B-Lymphozyten, Monozyten oder auch Neutrophile, kommt ihm und dem VCAM-1/VLA-4-Mechanismus die Funktion zu, derartige Zellen aus dem Blutstrom in Infektionsgebiete und Entzündungsherde zu rekrutieren (Elices et al., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz et al., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175).

25

Der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wurde mit einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen in Verbindung gebracht. VCAM-1 wird außer von Zytokin-induziertem Endothel unter anderem noch von den folgenden Zellen exprimiert: Myoblasten, lymphoiden dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen, rheumatoidem Synovium, Zytokin-stimulierten Neuralzellen, parietalen Epithelzellen der Bowmans Kapsel, dem renalen Tubularepithel, entzündetem Gewebe bei Herz- und Nieren-Transplantat-Abstoßung und von Intestinalgewebe bei Graft versus host-Krankheit. VCAM-1 findet man auch

30

exprimiert auf solchen Geweberealen des arteriellen Endotheliums, die frühen arteriosklerotischen Plaques eines Kaninchenmodells entsprechen. Zusätzlich wird VCAM-1 auf follikulären dendritischen Zellen von humanen Lymphknoten exprimiert und findet sich auf Stromazellen des Knochenmarks, z. B. in der Maus. Letzterer Befund weist auf eine Funktion von VCAM-1 in der B-Zell-Entwicklung hin. VLA-4 wird, außer auf Zellen haematopoetischen Ursprungs, auch z. B. auf Melanoma-Zelllinien gefunden, und der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird mit der Metastasierung von solchen Tumoren in Verbindung gebracht (Rice et al., Science 1989, 246, 1303).

10

Die hauptsächliche Form, in der VCAM-1 in vivo auf endothelialen Zellen vorkommt und die die dominante Form in vivo ist, wird als VCAM-7D bezeichnet und trägt sieben Immunglobulin-Domänen. Die Domänen 4, 5 und 6 ähneln in ihren Aminosäuresequenzen den Domänen 1, 2 und 3. Die vierte Domäne ist bei einer weiteren, aus sechs Domänen bestehenden Form, hier als VCAM-6D bezeichnet, durch alternatives Splicing entfernt. Auch VCAM-6D kann VLA-4-exprimierende Zellen binden.

15

Weitere Angaben zu VLA-4, VCAM-1, Integrinen und Adhäsionsproteinen finden sich z. B. in den Artikeln von Kilger und Holzmann, J. Mol. Med. 1995, 73, 347; Elices, Cell Adhesion in Human Disease, Wiley, Chichester 1995, S. 79; Kuijpers, Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 379.

20

Aufgrund der Rolle des VCAM-1/VLA-4-Mechanismus bei Zelladhäsionsprozessen, die von Bedeutung z. B. bei Infektionen, Entzündungen oder Atherosklerose sind, wurde versucht, durch Eingriffe in diese Adhäsionsprozesse Krankheiten zu bekämpfen, insbesondere z. B. Entzündungen (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203).

25

Eine Methode hierzu ist die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die gegen VLA-4 gerichtet sind. Derartige monoklonale Antikörper (mAK), die als VLA-4-Antagonisten die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 blockieren, sind bekannt. So inhibieren z.B. die anti-VLA-4 mAK HP2/1 und HP1/3 die Anheftung von VLA-4-exprimierenden Ramos-Zellen (B-Zell-ähnlichen Zellen) an humane Nabelschnurendothelzellen und an VCAM-1-transfizierte COS-Zellen. Ebenso

30

inhibiert der anti-VCAM-1 mAK 4B9 die Adhäsion von Ramos-Zellen, Jurkat-Zellen (T-Zell-ähnlichen Zellen) und HL60-Zellen (Granulozyten-ähnlichen Zellen) an COS-Zellen transfiziert mit genteilschen Konstrukten, die veranlassen, daß VCAM-6D und VCAM-7D exprimiert werden. In vitro-Daten mit Antikörpern, die gegen die $\alpha 4$ -Untereinheit von VLA-4 gerichtet sind, zeigen, daß die Anheftung von Lymphozyten an synoviale Endothelzellen blockiert wird, eine Adhäsion, die bei der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt (van Dinther-Janssen et al., J. Immunol. 1991, 147, 4207).

10 In vivo-Versuche haben gezeigt, daß eine experimentelle autoimmune

Enzephalomyelitis durch anti- $\alpha 4$ mAK gehemmt werden kann. Die Wanderung von Leukozyten in einen Entzündungsherd wird ebenfalls durch einen monoklonalen Antikörper gegen die $\alpha 4$ -Kette von VLA-4 blockiert. Die Beeinflussung des VLA-4-abhängigen Adhäsionsmechanismus mit Antikörpern wurde auch in einem Asthma-Modell untersucht, um die Rolle von VLA-4 bei der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Lungengewebe zu untersuchen (USSN 07/821,768; EP-A-626 861). Die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern inhibierte die Spätphasenreaktion und die Atemwegsüberreaktion in allergischen Schafen.

20 Der VLA-4 abhängige Zelladhäsionsmechanismus wurde ebenfalls in einem Primatenmodell der inflammatory bowel disease (IBD) untersucht. In diesem Modell, das der ulcerativen Colitis im Menschen entspricht, ergab die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern eine signifikante Reduktion der akuten Entzündung.

25 Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die VLA-4-abhängige Zelladhäsion bei den folgenden klinischen Konditionen einschließlich der folgenden chronischen entzündlichen Prozesse eine Rolle spielt: Rheumatoide Arthritis (Cronstein und Weismann, Arthritis Rheum. 1993, 36, 147; Elices et al., J. Clin. Invest. 1994, 93, 405), Diabetes mellitus (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10494), systemischer Lupus erythematosus (Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 1993, 92, 3008), Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie) (Elices et al., Clin. Exp. Rheumatol. 1993, 11, S77), multiple Sklerose (Yednock et al., Nature 1992, 356, 63), Malaria (Ockenhouse et al., J. Exp. Med. 1992, 176, 1183), Arteriosklerose (O'Brien et al., J.

Clin. Invest. 1993, 92, 945), Transplantation (Isobe et al., Transplantation Proceedings 1994, 26, 867-868), verschiedene Malignitäten, z.B. Melanom (Renkonen et al., Am. J. Pathol. 1992, 140, 763), Lymphom (Freedman et al., Blood 1992, 79, 206) und andere (Albelda et al., J. Cell Biol. 1991, 114, 1059).

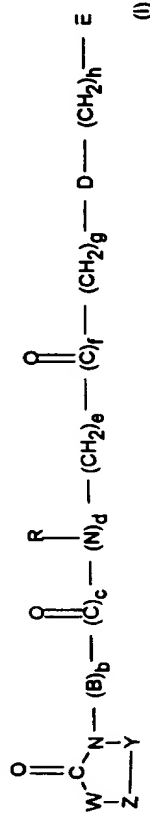
Eine VLA-4-Blockierung durch geeignete Antagonisten bietet danach effektive therapeutische Möglichkeiten, insbesondere z. B. verschiedene entzündliche Konditionen einschließlich Asthma und IBD zu behandeln. Die besondere Relevanz von VLA-4-Antagonisten für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ergibt sich dabei, wie bereits gesagt, aus der Tatsache, daß Leukozyten aus dem Blut zunächst an endotheliale Zellen anheften müssen, ehe sie in das Synovium auswandern können, und daß bei dieser Anheftung der VLA-4-Rezeptor eine Rolle spielt. Darauf, daß durch Entzündungsagenzien auf endotheliale Zellen VCAM-1 induziert wird (Osborn, Cell 1990, 62, 3; Stoolman, Cell 1989, 56, 907), und auf die Rekrutierung verschiedener Leukozyten in Infektionsgebiete und Entzündungsherde wurde bereits oben eingegangen. T-Zellen adherieren dabei an aktiviertes Endothel hauptsächlich über die LFA-1/ICAM-1- und VLA-4/VCAM-1-Adhäsionsmechanismen (Springer, Cell 1994, 76, 301). Auf den meisten synovialen T-Zellen ist die Bindungskapazität von VLA-4 für VCAM-1 bei der rheumatoiden Arthritis erhöht (Postigo et al., J. Clin. Invest. 1992, 89, 1445). Zusätzlich wurde eine verstärkte Anheftung von synovialen T-Zellen an Fibronectin beobachtet (Laffon et al., J. Clin. Invest. 1991, 88, 546; Morales-Ducret et al., J. Immunol. 1992, 149, 1424). VLA-4 ist also hochreguliert sowohl im Rahmen seiner Expression als auch hinsichtlich seiner Funktion auf T-Lymphozyten der rheumatoiden Synovialmembran. Die Blockierung der Bindung von VLA-4 an seine physiologischen Liganden VCAM-1 und Fibronectin ermöglicht eine effektive Verhinderung oder Linderung von artikulären Entzündungsprozessen. Dies wird auch durch Experimente mit dem Antikörper HP2/1 an Lewis-Ratten mit Adjuvant-Arthritis bestätigt, bei denen eine effektive Krankheitsprävention beobachtet wurde (Barbadillo et al., Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 427). VLA-4 stellt also ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül dar.

Die oben erwähnten VLA-4-Antikörper und der Einsatz von Antikörpern als VLA-4-

Antagonisten sind in den Patentanmeldungen WO-A-93/13798, WO-A-93/15764, WO-A-94/16094, WO-A-94/17828 und WO-A-95/19790 beschrieben. In den Patentanmeldungen WO-A-94/15958, WO-A-95/15973, WO-A-96/00581, WO-A-96/06108 und WO-A-96/20216 werden peptidische Verbindungen als VLA-4-Antagonisten beschrieben. Der Einsatz von Antikörpern und peptidischen Verbindungen als Arzneimittel ist aber mit Nachteilen behaftet, z. B. mangelnder oraler Verfügbarkeit, leichter Abbaubarkeit oder immunogener Wirkung bei längerfristiger Anwendung, und es besteht somit Bedarf nach VLA-4-Antagonisten mit einem günstigen Eigenschaftsprofil für einen Einsatz in der Therapie und Prophylaxe.

In der WO-A-94/21607 und der WO-A-95/14008 sind substituierte 5-Ring-Heterocyklen beschrieben, in der EP-A-449 079, der EP-A-530 505 (US-A-5 389 614), der WO-A-93/18057, der EP-A-566 919 (US-A-5 397 796), der EP-A-580 008 (US-A-5 424 293) und der EP-A-584 694 (US-A-5 554 594) sind Hydantoinderivate beschrieben, die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen aufweisen. Hinweise auf einen VLA-4-Antagonismus dieser Verbindungen finden sich dort aber nicht. Überraschend wurde nun gefunden, daß diese Verbindungen auch die Leukozytenadhäsion hemmen und VLA-4-Antagonisten sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I,



in der

25 W für $R^1-A-C(R^{13})$ oder $R^1-A-CH=C$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für $N(R^0)$ Sauerstoff. Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, Phenyl-(C₂-C₆)-

alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

5 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₂-C₆)-Alkenyl-, Phenyl-, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

Tetrazolyl, $(R^6O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

10 R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeuten;

R^1 für $X-NH-C(=NH)-(CH_2)_p$ oder $X^1-NH-(CH_2)_p$ steht, wobei p für 0, 1, 2 oder 3 steht;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls substituiertes

(C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁶O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

20 X^1 eine der Bedeutungen von X hat oder $R^1-NH-C(=N-R^1)$ bedeutet, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im

Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

Wasserstoff, (C₁-C₆)

25 R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im
 Anylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-
 Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, (C₂-C₈)-Alkenylcarbonyl, (C₂-
 Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R¹⁴, CONHR¹⁴,
 CSNHR¹⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

30 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann; R⁴ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₁)-alkyl-

phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

5

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

15

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

20

25 R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-

30

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

5

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

10

R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

15

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

20

R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁹O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R⁵ substituiert sein kann;

25

R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₈)-alkyl oder für R¹⁶ steht;

30

R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors, also von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Behandlung und Prophylaxe derartiger Krankheiten.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten,

beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxycarbonyl- oder Arylresten. Entsprechendes gilt für Alkylenreste. Beispiele für geeignete (C_1-C_{28})-Alkylreste sind: Methyl, Ethyl,

Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl,

Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl,

Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl,

Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl,

Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,

sec-Butyl und tert-Butyl. Beispiele für Alkylenreste sind Methylen, Ethylen, Tri-,

Tetra-, Penta- und Hexamethylen oder durch einen Alkylrest substituiertes

Methylen, z. B. Methylen, das durch eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine

Isopropylgruppe, eine Isobutylgruppe oder eine tert-Butylgruppe substituiert ist.

Auch Alkyl- und Alkenylreste sowie Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen oder Propenilen, für Alkylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, die aber auch durch beispielsweise durch (C_1-C_4)-Alkyl substituiert sein können. Als Beispiele für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

Die für R^{16} stehenden 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen und tricyclischen Reste werden formel durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen erhalten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen können als

Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es kann sich also um Bicycloalkane oder Tricycloalkane handeln, sie können aber auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-, Oxa- und Thiabicyclo- und -tricycloalkane handeln. Sind Heteroatome enthalten, so sind bevorzugt ein oder zwei

Heteroatome, insbesondere Stickstoff- oder Sauerstoffatome, enthalten. Die

Heteroatome können beliebige Positionen im bi- bzw. tricyclischen Gerüst

einnehmen, sie können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoffatomen

auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bicyclo- und Tricycloalkane als

auch ihre Hetero-Analoga können vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten; bevorzugt enthalten sie eine oder zwei

Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig gesättigt. Sowohl die Bicyclo-

und Tricycloalkane als auch die Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als

auch die ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder in beliebigen

geeigneten Positionen durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder

mehrere gleiche oder verschiedene (C_1-C_4)-Alkylgruppen, z. B. Methyl- oder

Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert sein. Die freie Bindung des

bi- oder tricyclischen Restes kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls

befinden, der Rest kann also über ein Brückenkopfatom oder ein Atom in einer

Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer exo- oder einer endo-Position.

- 5 Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von denen sich ein für R^{16} stehender bicyclischer Rest ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]octan, Beispiele für Heteroatome enthaltende, ungesättigte oder substituierte Systeme sind das 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

- 10 Beispiele für Systeme, von denen sich ein für R^{16} stehender tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0^{3,6}]decan), das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0^{4,9}]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0^{2,9}]undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0^{3,11}]tridecan.

- 15 Bevorzugt leiten sich für R^{16} stehende bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind weiterhin auch bicyclische oder tricyclische Reste mit 6 bis 18 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.

- 20 Im einzelnen besonders bevorzugte bi- und tricyclische Reste sind der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, der 1-Adamantylrest, der 2-Adamantylrest und der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugt sind der 1- und der 2-Adamantylrest.

- 25 (C₆-C₁₄)-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können ein- oder mehrfach, bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-

- C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzoyloxy, (R⁶O)₂P(O), (R⁶O)₂P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Arylalkyl oder Arylcarbonyl. Arylalkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Arylalkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkylreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkylreste, im Arylteil substituiertes Benzyl und Naphthylmethyl, z. B. 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C₁-C₈)-Alkoxyreste, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxyreste, im Arylteil substituiertes Benzyl und Naphthylmethyl, z. B. 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentylbenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzyl, z. B. 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, 2,3,5-Trifluormethylbenzyl, z. B. 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl. Substituierte Arylalkylreste können aber auch unterschiedliche Substituenten aufweisen. Beispiele für Pyridyl sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

- 10 In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Bevorzugt sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3- und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungsstelle, angeordnet. Entsprechendes gilt für Phenylreste, die z. B. als 1,4-Phenylene oder als 1,3-Phenylene vorliegen können.

- 15 Phenylene-(C₁-C₆)-alkyl ist insbesondere Phenylene-methyl und Phenylene-ethyl. Phenylene-(C₂-C₆)-alkenyl ist insbesondere Phenylene-ethenyl und Phenylene-propenyl.

Mono- oder bicyclische 5- bis 12-gliedrige heterocyclische Ringe sind

beispielsweise Pyrrol, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, oder ein benzanelliertes, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anelliertes Derivat dieser Reste.

Diese Heterocyclen können an einem Stickstoffatom durch (C₁-C₇)-Alkyl, z. B.

Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, z. B. Benzyl, und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, z. B. Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, z. B. Benzylalkoxy, oder Oxo substituiert sein und aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Derartige Reste sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, z. B. 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, z. B. 1-Methyl-2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, z. B. 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzylalkoxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalinyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothienyl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl. Teilhydrierte oder vollständig hydrierte heterocyclische Ringe sind beispielsweise Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, z. B. 2-, 3- oder 4-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können, falls chiral, in der D- oder L-Form vorliegen. Bevorzugt sind α-Aminosäuren. Beispielsweise seien genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, γAbu, ABz, 2ABz, eAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Alb, βAlb, Ala, βAla, ΔAla, Alg, Ali, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyt, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gin, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, hTyr, hTyr, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Len, Leu, Lsg, Lys, βLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tie, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure

Unter Aminosäureseiten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen

Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche

Aminosäuren, in denen der Zentralbaustein

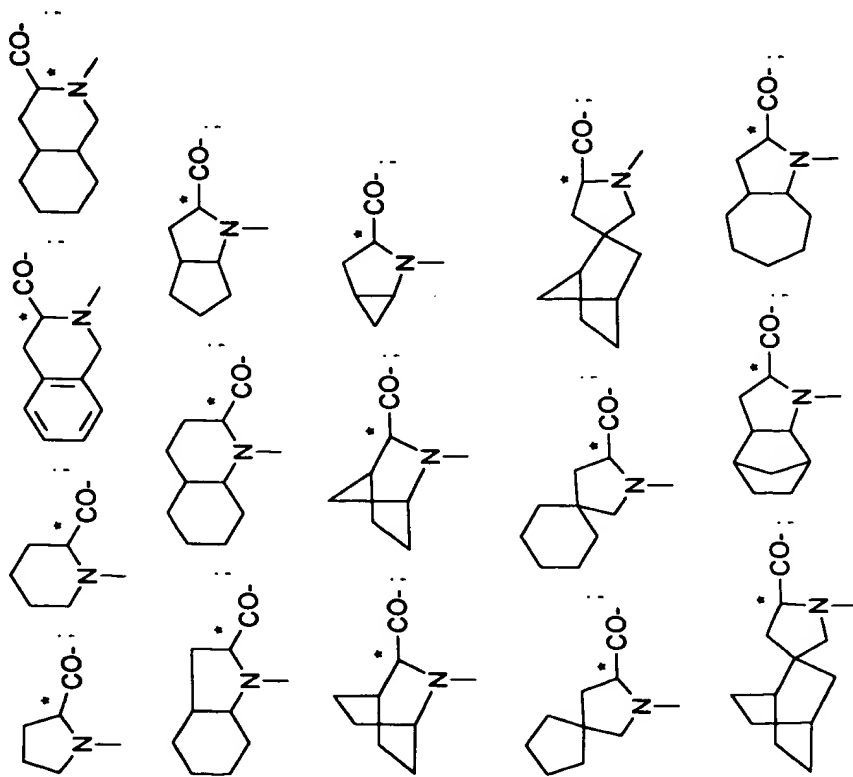


ersetzt ist.

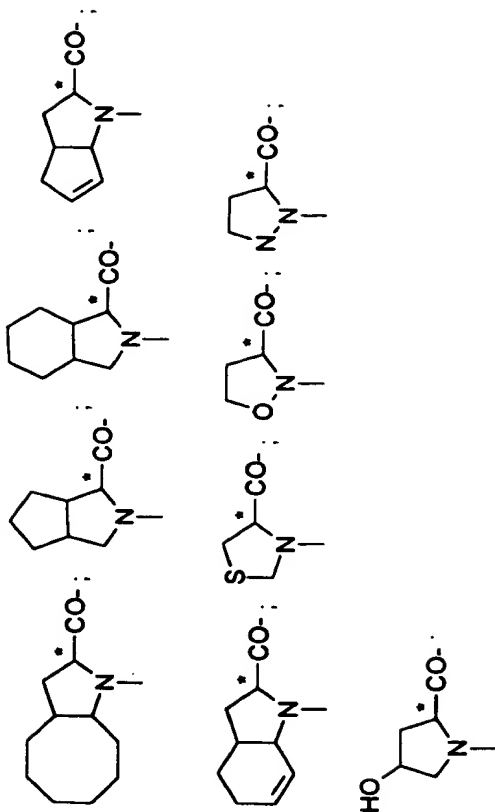
Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht: Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azairicyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure;

Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure;
2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-
Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-
carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure, Hydroxypyrridin-2-carbonsäure, die alle
gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

5



10



5

Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A-4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

10

Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie z.B. Methyl ester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert-Butylester, Benzylester, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino- (C_2-C_8) -alkylamid.

15

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie z.B. Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23, und bei Büllsbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35, beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc,

20

Adpoc, Mboc, Acm, tert-Butyl, OBzl, ONbzI, OMbzI, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

5

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, welche saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, mit Alkali- oder Erdalkalimetallen gebildet, wie z.B. Na, K, Mg und Ca, sowie mit physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

10

Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen, z.B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder eine Guanidinogruppe enthalten, bilden mit anorganischen Säuren, wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können optisch aktive Kohlenstoffatome, die unabhängig voneinander R- oder S-Konfigurationen haben können, enthalten und somit in Form reiner Enantiomere oder reiner Diastereomere oder in Form von Enantiomergemischen oder Diastereomergemischen vorliegen. Sowohl reine Enantiomere und Enantiomergemische als auch Diastereomere und Diastereomergemische sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

Die einzelnen Strukturelemente in der Formel I haben bevorzugt die folgenden Bedeutungen.

W steht bevorzugt für $R^1-A-C(R^{13})$.

A steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl oder Phenylethylen. Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe. Z steht bevorzugt für $N(R^0)$.

5

B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder Methylen, das durch einen (C_1-C_4) -Alkylrest substituiert ist. D steht bevorzugt für $C(R^2)(R^3)$.

E steht bevorzugt für $R^{10}CO$.

R steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

10

R^0 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, ganz besonders bevorzugt für unsubstituiertes oder im Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl.

15

R^1 steht bevorzugt für $X-NH-C(=NH)$, $X-NH-(C=NX)-NH$ oder $X-NH-CH_2$.

X und X^1 stehen bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, Hydroxy, X^1 zudem für $R^1-NH-C(=N-R^1)$, wobei R^1 und

20

R^1 unabhängig voneinander die bevorzugten Bedeutungen von X haben.

R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl.

R^3 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$,

25

$CON(CH_3)R^{14}$, $CONHR^{14}$, $CSNHR^{14}$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, $R^{11}NH$, $CON(CH_3)R^{14}$ oder $CONHR^{14}$.

R^4 und R^{14} stehen bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, das gegebenenfalls wie in der

Definition von R^4 bzw. R^{14} angegeben substituiert sein kann.

30

R^{13} steht bevorzugt für Wasserstoff und insbesondere für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder Benzyl, wobei ein ganz besonders bevorzugter Alkylrest, für den R^{13} steht, der Methylrest ist.

R¹⁵ steht bevorzugt für R¹⁶-(C₁-C₃)-alkyl oder für R¹⁶, besonders bevorzugt für R¹⁶-(C₁)-alkyl oder R¹⁶. Darüber hinaus bevorzugt steht R¹⁵ dann, wenn R³ für COOR¹⁵ steht, für den exo-2-Norbormylrest, den endo-2-Norbormylrest oder den Bicyclo[3.2.1]octylrest, und steht R¹⁵ dann, wenn R³ für CONHR¹⁵ steht, für den exo-2-Norbormylrest, den endo-2-Norbormylrest, den 3-Noradamantylrest und insbesondere den 1-Adamantylrest, den 2-Adamantylrest, den 1-Adamantylmethylrest oder den 2-Adamantylmethylrest.

R¹⁶ steht bevorzugt für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann.

b, c und d stehen unabhängig voneinander für 1.

e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin gleichzeitig

W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen,

Phenylmethyl steht;

B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen steht;

E R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeutet;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;

X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-

Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl oder Hydroxy steht;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-

C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵ und CONHR¹⁵ steht; und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen.

5 In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I steht W für R¹-A-C(R¹³) und R¹³ für (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl.

10 In einer Reihe ganz besonders bevorzugter Verbindungen der Formel I steht R³ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder für CONHR¹⁴, wobei -NHR¹⁴ für den Rest einer α -Aminosäure, deren ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid, deren (C₁-C₈)-Alkylester oder deren (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylester steht. Der für -NHR¹⁴ stehende Rest einer α -Aminosäure wird formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Aminosäure erhalten.

15 Speziell bevorzugt ist es in dieser Reihe, wenn R³ für CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylester steht.

20 Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

25 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen oder Phenylmethyl steht;

B für einen Methylenrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

30 R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-

Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für den Rest CONHR¹⁴ steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

5 R¹³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

R¹⁴ für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, und einen Rest aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

10 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

Steht -NHR¹⁴ für einen (C₁-C₈)-Alkylester einer α-Aminosäure bzw. enthält R¹⁴ einen Alkoxy-carbonylrest, so ist der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert-Butylester bevorzugt, steht -NHR¹⁴ für einen (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester einer α-Aminosäure, so ist der Benzylester bevorzugt.

Eine weitere Reihe ganz besonders bevorzugter Verbindungen der Formel I bilden solche Verbindungen, worin gleichzeitig

20 W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;

B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methyl, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinyl, Phenylen steht;

25 E R¹⁰ CO bedeutet;

R Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;

30 X für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl-carbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy-carbonyl oder Hydroxy steht;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR¹⁴ steht, wobei R¹⁴ hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C₆-C₁₄)-Arylreste substituierten (C₁-C₈)-Alkylrest steht;

5 R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₈)-Alkyl oder R¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann, und insbesondere R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

10 und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c und d für 1 stehen.

Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleichzeitig

15 W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

20 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen oder Phenylenmethyl steht;

B für einen Methylrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

25 R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;

R² für Wasserstoff steht;

30 R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR¹⁴ steht, wobei R¹⁴ hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C₆-C₁₀)-Arylreste substituierten (C₁-C₈)-Alkylrest steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

5

Weiterhin bilden eine Reihe ganz besonders bevorzugter Verbindungen der Formel
 I solche Verbindungen, in denen gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

10 Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen,

Phenylen, Phenylenmethyl steht;

B für einen Methylrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

15 E für R¹⁰CO steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl
 oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

20 R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei
 oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-
 Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendioxy, Hydroxycarbonyl,
 (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzoyloxy
 substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C₁-C₄)-
 Alkylrest, einen (C₂-C₄)-Alkenylrest, einen (C₂-C₄)-Alkylrest oder einen (C₅-C₈)-
 Cycloalkylrest steht, und insbesondere R³ für einen unsubstituierten oder
 substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;

30 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und
 bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und
 Isopropoxy steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

Schließlich bilden eine Reihe ganz besonders bevorzugter Verbindungen der
 Formel I solche Verbindungen, in denen gleichzeitig

5 W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen,

10 Phenylen, Phenylenmethyl steht;

B für einen Methylrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

15 R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
 steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl
 oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;

R² für Wasserstoff steht;

20 R³ für R¹¹NH steht;

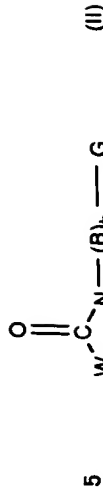
R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und
 bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und
 Isopropoxy steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

25 b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;
 h für 0 steht.

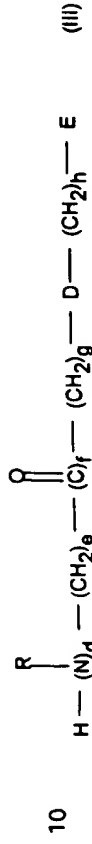
Generell sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, die an Chiralitätszentren, z. B.
 an dem für D stehenden chiralen Kohlenstoffatom und an dem Zentrum W im 5-
 Ring-Heterocyclois in der Formel I, eine einheitliche Konfiguration aufweisen. Auch
 für alle bevorzugten Verbindungen bzw. deren erfindungsgemäße Verwendung sind
 deren physiologisch verträgliche Salze Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II



5

mit einer Verbindung der Formel III,



10

wobei W, Y, Z, B, D, E, R sowie b, d, e, f, g, und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride oder Aktivester, oder Isocyanato steht.

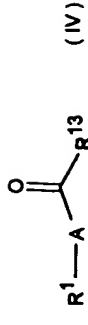
15

Zur Kondensation der Verbindungen der Formel II mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die bevorzugt als (C₁-C₆)-Alkyl-, Benzyl- oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung z. B. durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO₂-Gruppen (Guanidinoschutz), Benzoyloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethyloxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

30

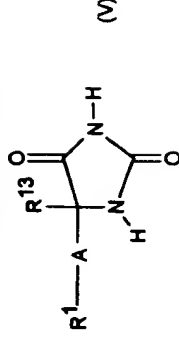
Verbindungen der Formel II, in der W für R¹-A-C(R¹³), Y für eine Carbonylgruppe und Z für NR⁰ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man

zunächst Verbindungen der Formel IV



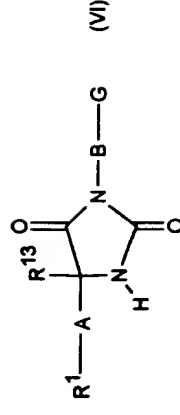
in einer Bucherer-Reaktion zu Verbindungen der Formel V,

5



in der ebenso wie in der Formel IV R¹, R¹³ und A wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt (H. T. Bucherer, V. A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141(1934), 5). Verbindungen der Formel VI,

10



in der R¹, R¹³, A, B und G wie oben angegeben definiert sind, können dann erhalten werden, indem man die Verbindungen der Formel V beispielsweise zunächst mit einem alkylierenden Reagenz umsetzt, das den Rest -B-G in das Molekül einführt. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VI mit einem zweiten alkylierenden Reagenz, das den gewünschten Rest R⁰ in das Molekül einführt, führt zu den entsprechenden Verbindungen der Formel II. Diese Umsetzungen können analog bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Je nach dem Einzelfall kann es hierbei, wie bei allen Schritten in der Synthese der Verbindungen der Formel I, angebracht sein, funktionelle Gruppen die zu Nebenreaktionen oder unerwünschten Reaktionen führen könnten, durch eine dem Syntheseproblem angepaßte Schutzgruppenstrategie temporär zu blockieren, was dem Fachmann bekannt ist.

15

20

Steht W für $R^1-A-CH=C$, so kann dieses Strukturelement beispielsweise eingeführt werden, indem analog bekannten Methoden ein Aldehyd mit einem 5-Ring-Heterocyclus kondensiert wird, der eine Methylengruppe in der der Gruppe W entsprechenden Position enthält.

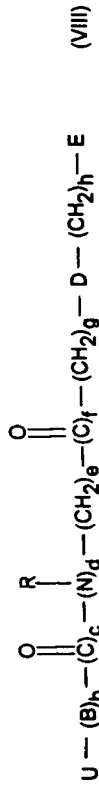
5

Verbindungen der Formel I, in denen der 5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht, können auch wie folgt erhalten werden:

Durch Reaktion von α -Aminosäuren oder N-substituierten α -Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, z.B. der Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl- oder Benzylester, beispielsweise einer Verbindung der Formel VII,

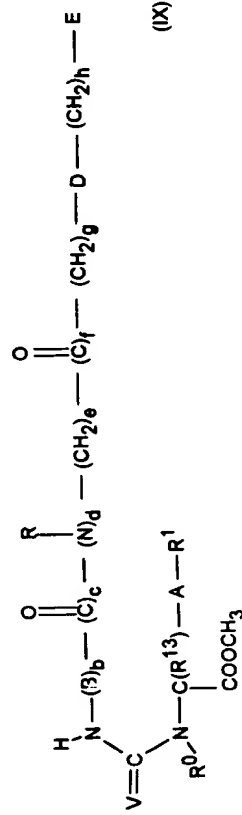


worin R^0 , R^1 , R^{13} und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der Formel VIII,



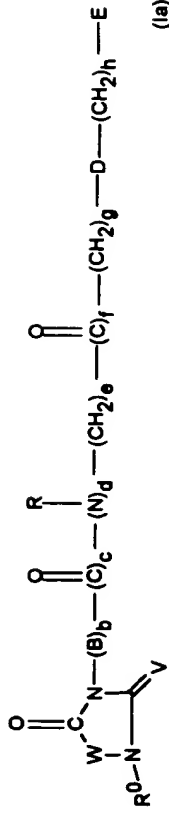
15

worin B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und U für Isocyanato oder Isothiocyanato steht, erhält man Harnstoff- oder Thioharnstoffderivate, beispielsweise der Formel IX,



20

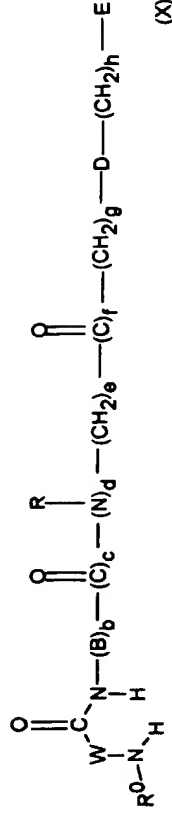
für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, und die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der Formel Ia



5 cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht und für die ansonsten die oben angegebenen Bedeutungen gelten.

10 Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, z. B. NO_2 oder Mtr, blockiert werden. Aminogruppen in der Seitenkette können in geschützter Form, z. B. als Boc- oder Z-Derivate, oder noch als NO_2 - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

15 Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia ist beispielsweise die Umsetzung von Verbindungen der Formel X,



in der W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952), 217-231 und C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431-1439).

20

Die Überführung der Aminofunktion in die Guanidinofunktion kann mit folgenden Reagenzien durchgeführt werden:

1. O-Methylisoharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974), 617-618)
2. S-Methylisothioharnstoff (R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771-776)
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 57)
4. Formamidinosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053-4054)
6. N,N'-Di-tert-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R. J. Bergeron und J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700-1703)
7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531-542).
- Amidine können aus den entsprechenden Cyanoverbindungen durch Anlagerung von Alkoholen (z. B. Methanol oder Ethanol) in saurem wasserfreiem Medium (z. B. Dioxan, Methanol oder Ethanol) und anschließende Aminolyse, z. B. Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen wie z. B. Isopropanol, Methanol oder Ethanol hergestellt werden (G. Wagner, P. Richter und Ch. Garbe, Pharmazie 29 (1974), 12-55). Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die Anlagerung von H₂S an die Cyanogruppe, gefolgt von einer Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender Umsetzung mit Ammoniak (DDR-Patent Nr. 235 866).
- Hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formel I wird weiterhin vollinhaltlich Bezug genommen auf folgende Schriften: WO-A-94/21607, WO-A-95/14008, EP-A-449 079, EP-A-530 505 (US-A-5 389 614), WO-A-93/18057, EP-A-566 919 (US-A-5 397 796), EP-A-560 008 (US-A-5 424 293) und EP-A-584 694 (US-A-5 554 594).

Die Verbindungen der Formel I sind Antagonisten des Adhäsionsrezeptors VLA-4.

- Sie haben die Fähigkeit, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionsprozesse zu inhibieren, bei denen Wechselwirkungen zwischen VLA-4 mit seinen Liganden eine Rolle spielen. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I kann beispielsweise in einem Assay nachgewiesen werden, in dem die Bindung von Zellen, die den VLA-4-Rezeptor aufweisen, z. B. von Leukozyten, an Liganden dieses Rezeptors gemessen wird, z. B. an VCAM-1, das dafür vorteilhafterweise auch gentechnisch hergestellt werden kann. Einzelheiten eines solchen Assay sind weiter unten beschrieben. Insbesondere vermögen die Verbindungen der Formel I die Adhäsion und die Migration von Leukozyten zu inhibieren, etwa die Anheftung von Leukozyten an endotheliale Zellen, die - wie oben erläutert - über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus gesteuert wird.
- Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze eignen sich daher zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Wechselwirkung zwischen dem VLA-4-Rezeptor und seinen Liganden beruhen oder durch eine Hemmung dieser Wechselwirkung beeinflusst werden können, und insbesondere eignen sie sich für die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die zumindest teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind, und zu deren Vorbeugung, Linderung oder Heilung die Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten verringert werden soll. Sie können somit z. B. bei entzündlichen Erscheinungen unterschiedlichster Ursache als Entzündungshemmer eingesetzt werden. Anwendung finden die Verbindungen der Formel I gemäß der vorliegenden Erfindung beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatischen Arthritis, der inflammatorischen bowel disease (ulcerativen Colitis), des systemischen Lupus erythematosus oder zur Behandlung oder Prophylaxe von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z. B. der multiplen Sklerose, zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma oder von Allergien, z. B. Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie), weiterhin zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung bei verschiedenen Malignitäten, zur

Therapie der Malaria, sowie von weiteren Krankheiten, bei denen eine Blockierung des Integrins VLA-4 und/oder eine Beeinflussung der Leukozytenaktivität zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung angebracht erscheint. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können weiterhin für diagnostische Zwecke und als Hilfsmittel in biochemischen Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine VLA-4-Blockierung oder eine Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen angestrebt wird.

5

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können erfindungsgemäß am Tier, bevorzugt am Säugtier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe verabreicht werden. Sie können für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von

10

pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträgliche Salze enthalten, für die oben genannten erfindungsgemäßen Verwendungen der Verbindungen der Formel I. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

15

20

Die Arzneimittel können oral, z.B. in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, oder perkutan, z.B. in Form von Salben oder Tinkturen, oder auf anderem Wege, z.B. in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, erfolgen.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden pharmazeutischen Präparate

erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei neben der oder den Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln kann man z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatinekapseln und Suppositorien sind z.B.

5

Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, z.B. Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich z.B. Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

10

Die pharmazeutischen Präparate können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie z.B. Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Farbe-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten. Ferner können sie neben mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder deren physiologisch verträglichen Salzen noch einen oder mehrere andere therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Stoffe enthalten, z.B. Stoffe mit entzündungshemmender Wirkung.

15

20

25

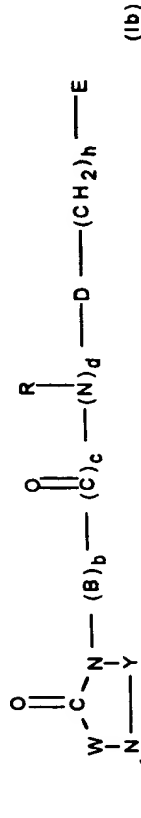
Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer

30

Mengen, in mehrere, z. B. 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen.

Pharmazeutische Präparate enthalten normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg Wirkstoff der Formel I oder dessen physiologisch verträgliche Salze pro Dosis.

Bestimmte Verbindungen der Formel I sind im Stand der Technik noch nicht beschrieben. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch diese neuen Verbindungen per se. Die vorliegende Erfindung betrifft somit also auch Verbindungen der Formel Ib,



worin

- 15 W für R¹-A-CH oder R¹-A-CH=C steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;
- B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;
- 25 D für C(R²)(R³) steht;
- E Tetrazolyl, (R⁸O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;
- R Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-

C₈)-alkyl bedeutet;

- R⁰ (C₇-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;
- 5 R¹ für X-NH-C(=NH)-(CH₂)_p oder X¹-NH-(CH₂)_p steht, wobei p für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht;
- X Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁸O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;
- 10 X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R¹-NH-C(=N-R¹) bedeutet, wobei R¹ und R¹ unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;
- 15 R² Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;
- R³ Wasserstoff, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴ oder CONHR⁴ bedeutet;
- R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann;
- 20 R⁴ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;
- 25 R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der
- 30

- Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können; für R⁶R⁷N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;
- R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

- b, c, und d unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;
- h für die Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Alle obigen Erläuterungen zur Formel I, z. B. hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten für die Verbindungen der Formel Ib entsprechend. Auch hier werden alle Stereoisomeren umfaßt. Die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend.
- Die obigen Erläuterungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Verwendung gelten ebenso auch für die Verbindungen der Formel Ib. Diese Verbindungen sind naturgemäß ebenfalls Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und/oder Antagonisten des VLA-4-Rezeptors sind und zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel Ib zur Verwendung als Arzneimittel sowie pharmazeutische Präparate, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ib und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten.
- Bestimmte Verbindungen der Formel I sind im Stand der Technik nicht explizit offenbart und stellen eine Auswahl aus der von der WO-A-95/14008 umfaßten Vielfalt von Verbindungen dar. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch solche neuen Verbindungen per se. Die vorliegende Erfindung betrifft somit weiterhin auch Verbindungen der Formel Ic,

W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl-, (C₂-C₆)-Alkenyl-, Phenyl-, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl-, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

D für $C(R^2/R^3)$ $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

F Tetrazolyl (R^8O)-P(O) HOS(O) $_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

R^0 für im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl steht;

R^1 für $\text{X-NH-C(=NH)}-(\text{CH}_2)_p$ oder $\text{X}^1\text{-NH}-(\text{CH}_2)_p$ steht, wobei p für 0, 1, 2 oder 3

x Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyloxy- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxycarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, $(R^8O)_2P(O)$, Cyano, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R² Wasserstoff (C-C₁-Alkyl) gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im

R³ Wasserstoff (C.-C.)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im

Aryl resten og benenfalls substituierede (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl-, (C₃-C₈)-

5 R^4 Wasserstoff oder (C_1 - C_{28})-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann

R⁴ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-

aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₂-C_n)-alkyl-phenyl-(C₁-C₂)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C_n)-Alkylcarbonylamino (C₁-C_n)[illegible]

alkylphenyl-(γ -C₃)-alkylalcohol moiety, (γ -C₁₈)-alkylcarbonylamino-(C₂

alkylaminocarbonyl-, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl-, das im Arylrest

substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -

Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen,
Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

R^5 gegebenenfalls substituierendes (C...C...)-Ar¹ im Ar¹/rest gegebenenfalls

[illegible]

substituiertes $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Y}_2\text{Z}_2\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_4\text{C}_5\text{C}_6$ -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene

Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten

einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO₂- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder

verschiedene Reste aus der Reihe (C.-C.)-Alkyl (C.-C.)-Alkoxyl Halogen

Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide

bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls

30 Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl/carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-

- alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;
- 5 **R⁸** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- 10 **R⁹** Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- 15 **R¹⁰** Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;
- 20 **R¹¹** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;
- 25 **R¹²** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;
- 30 **R¹³** (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁴** Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-

- alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R⁵ substituiert sein kann; R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₈)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
- 5 **R¹⁶** für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- 10 **b, c, d und f** unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;
- 15 **e, g und h** unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- 20 Alle obigen Erläuterungen zur Formel I, z. B. hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten auch für die Verbindungen der Formel Ic entsprechend. Auch hier werden alle Stereoisomeren umfaßt. Die obigen bevorzugten Bedeutungen gelten hier entsprechend.
- 25 Die obigen Erläuterungen zur Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren Verwendung gelten ebenso auch für die Verbindungen der Formel Ic. Diese Verbindungen sind naturgemäß ebenfalls Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und/oder Antagonisten des VLA-4-Rezeptors sind und zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten geeignet sind, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verbindungen der Formel Ic zur Verwendung als
- 30

Arzneimittel sowie pharmazeutische Präparate, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ic und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten.

5

Beispiele

10 Alle Produkte wurden über Massenspektren und NMR-Spektren identifiziert.

Verbindungen, die durch Chromatographie unter Verwendung eines Laufmittels gereinigt werden, das z. B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure enthält, und anschließend gefriergetrocknet werden, können je nach Durchführung der Gefrierdrying noch die aus dem Laufmittel stammende Säure enthalten, können also teilweise oder vollständig in Form eines Salzes, z. B. in Form des Essigsäure- oder Trifluoressigsäuresalzes, anfallen.

15

Beispiel 1:

20 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

1a. (R,S)-4-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin

25 20 g (138 mMol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammoniumcarbonat (1,21 Mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mMol) werden in 600 ml einer Mischung aus 50 % Ethanol und 50 % Wasser gelöst. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 55°C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

30

Ausbeute: 22,33 g (75%).

FAB-MS: 216,1 (M + H)⁺

1b. ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

5 1,068 g Natrium (46,47 mMol) werden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wird mit 10 g (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolin (46,47 mMol) versetzt und das Gemisch wird 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gibt 7,75 g (46,68 mMol) Kaliumiodid zu und tropft innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäuremethylester (51,3 mMol) in 5 ml Methanol zu. Es wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei

10 Raumtemperatur stehen gelassen und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylchlorid/Essigester (9:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8,81 g (66%).

FAB-MS: 288 (M + H)⁺

15 1c. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid

Eine Suspension von 4 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (13,92 mMol) in 60 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenes HCl-Gas wird in die Suspension eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitri-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird mit 200 ml Diethylether versetzt und über Nacht bei 4 °C stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

20

25 Ausbeute: 3,96 g (77 %).

FAB-MS: 334 (M + H)⁺

1d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid

30

3,96 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid (10,7 mMol) werden in 40 ml Isopropanol suspendiert und mit 11,9 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in Isopropanol

versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,27 g (89 %).

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

5

1e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-Hydrochlorid

3,27 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid (9,6 mMol) werden in 50 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

Ausbeute: 2,73 g (87 %).

FAB-MS: 291 (M + H)⁺

15

1f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-Hydrochlorid (3,06 mMol), 1,27 g H-Asp(OBu)^t-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (3,06 mMol) und 413 mg HOBt in 10 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 673 mg DCC (3,06 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0 °C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über das Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Methylencchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (8,5:1,5:0,15:0,15) chromatographiert.

Ausbeute: 920 mg Öl (enthält noch Essigsäure).

FAB-MS: 651,3 (M + H)⁺

30

1g. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

920 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-Hydrochlorid werden in einer Mischung aus 5,4 ml Trifluoressigsäure, 0,6 ml Wasser und 0,6 ml Dimercaptoethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 390 mg

[α]_D²⁰ = + 1,3 ° (c = 1, in Methanol, 25 °C).

FAB-MS: 539,2 (M + H)⁺

10

Beispiel 2.

15 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

2a. ((R,S)-4-(4-(Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

20

3 g ((R,S)-4-(4-(Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (10,4 mMol) werden unter Argon in 15 ml wasserfreiem

Dimethylformamid gelöst. Im Argon-Gegenstrom werden 275,5 mg einer

Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (11,4 mMol) zugegeben. Das

Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend

versetzt man mit 721 µl Methyljodid (11,4 mMol). Es wird 4 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen

gelassen. Die Lösung wird konzentriert. Zur Reinigung wird die Substanz über

Kieselgel mit Methylencchlorid/Essigester (9,5:0,5) chromatographiert. Die

Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt.

Ausbeute: 2,14 g Öl (68 %).

FAB-MS: 302,2 (M + H)⁺

30

2b. ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid

Eine Lösung von 2,56 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-3,4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (8,5 mMol) in 40 ml abs. Ethanol wird auf 0°C abgekühlt. Trockenes HCl-Gas wird in die Lösung eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wird, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorliegt. Die ethanolische Lösung wird auf 20 ml eingeeengt und mit 200 ml Diethylether versetzt. Die Suspension wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,27 g (76 %).

FAB-MS: 348,1 (M + H)⁺

2c. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid

2,26 g ((R,S)-4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid (6,4 mMol) werden in 25 ml Isopropanol suspendiert und mit 7,2 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt und dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,03 g (45 %).

FAB-MS: 319,4 (M + H)⁺

2d. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-Hydrochlorid

1 g ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester-Hydrochlorid (2,8 mMol) werden in 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird 6 Stunden zum Sieden erhitzt und dann eingeeengt.

Ausbeute: 770 mg (81 %).

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

2e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 340 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-Hydrochlorid (1 mMol), 415 mg H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (1 mMol) und 135 mg HOBt in 7 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 220 mg DCC (1 mMol). Man setzt 0,13 ml N-Ethylmorpholin zu, bis ein pH von 5,0 erreicht ist, und läßt eine Stunde bei 0 °C und 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über das Wochenende im Kühlraum stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 377 mg (57%).

FAB-MS: 665,2 (M + H)⁺

2f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

370 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester-Hydrochlorid (0,53 mMol) werden in einer Mischung aus 3,6 ml Trifluoressigsäure, 0,4 ml Wasser und 0,4 ml Dimercaptioethan gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 210 mg eines weißen Feststoffes (72 %).

[α]_D = -2,8 ° (c = 1, in Methanol, 23 °C).

FAB-MS: 553,2 (M + H)⁺

Beispiel 3:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5

FAB-MS: 567 (M + H)⁺

Beispiel 4:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10

FAB-MS: 628,3 (M + H)⁺

15 Beispiel 5:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(4-tert-butyl-benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20

FAB-MS: 685,4 (M + H)⁺

Beispiel 6:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorbenzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25

FAB-MS: 719,3 (M + H)⁺

Beispiel 7:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(4-nitrobenzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

30

FAB-MS: 674,3 (M + H)⁺

Beispiel 8:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(3,5-dimethylbenzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5

FAB-MS: 657,3 (M + H)⁺

10 Beispiel 9:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(2-naphthyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

15

FAB-MS: 679,2 (M + H)⁺

Beispiel 10:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(2-(phenylsulfonylmethyl)-benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

20

FAB-MS: 783,2 (M + H)⁺

Beispiel 11:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(2-(2-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25

FAB-MS: 705,2 (M + H)⁺

Beispiel 12:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(4-methylbenzyl)-4-methyl-2,5-

dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 643,3 (M + H)⁺

5 Beispiel 13:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((1-naphthyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10 FAB-MS: 679,3 (M + H)⁺

Beispiel 14:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 705,3 (M + H)⁺

Beispiel 15:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(4-(trifluormethyl)benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 697,3 (M + H)⁺

Beispiel 16:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 765,2 (M + H)⁺

Beispiel 17:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-(pentamethylbenzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 699,3 (M + H)⁺

5

Beispiel 18:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-(L-N-methyl-aspartyl)-L-phenylglycin

10

18a. ((S)-3-Benzoyloxycarbonyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)-essigsäure-benzylester

3,57 g (L)-N-Benzoyloxycarbonyl-asparaginsäure-β-benzylester (10 mMol) werden in 300 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Es werden 4,5 g Trioxan (50 mMol), 5,7 mg p-Toluolsulfonsäure (0,03 mMol), sowie 3 Å-Molekularsieb zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Toluol/Essigester (3:2) chromatographiert.

20 Ausbeute: 2,94 g (80%).

FAB-MS: 370,2 (M + H)⁺

18b. (L)-N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-asparaginsäure-β-benzylester

25 886 mg ((S)-3-Benzoyloxycarbonyl-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)-essigsäure-benzylester (2,4 mMol) werden in 25 ml einer 1:1-Mischung von Methylchlorid und Triethylsilan gelöst. Man setzt 3 Å-Molekularsieb zu und gibt dann portionsweise 2 ml Bortrifluorid-Etherat zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Methylchlorid verdünnt und die organische Phase anschließend mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird eingeeengt und im Vakuum getrocknet.

30 Ausbeute: 820 mg (92%).

FAB-MS: 394,3 (M + Na)⁺

18c. (L)-N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-aspartyl-(β-benzylester)-L-phenylglycin-tert-butylester

5

197 mg (L)-N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-asparaginsäure-β-benzylester (0,5 mMol), 122 mg H-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (0,5 mMol), 164 mg (0,5 mMol) TOTU (O-(cyano-ethoxycarbonyl-methylen)amino)-N,N',N"-tetramethyluronium-tetrafluorborat) und 225 µl Diisopropylethylamin (1,5 mMol) und werden bei 0°C in 3 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Man läßt 10 Minuten bei 0 °C und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend die Reaktionslösung ein. Der Rückstand wird zwischen Essigester und 1000 ml einer KHSO₄/K₂SO₄-Lösung (50 g KHSO₄ und 100 g K₂SO₄ in 1000 ml Wasser) verteilt. Die organische Phase wird dreimal mit einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung, mit Wasser und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Zur Reinigung wird die Substanz über Kieselgel mit Toluol/Essigester (10:1) chromatographiert.

15

Ausbeute: 214 mg (76%).

FAB-MS: 561,3 (M + H)⁺

20

18d. (L)-N-Methyl-aspartyl-L-phenylglycin-tert-butylester-Hydrochlorid

2,98 g (L)-N-Benzoyloxycarbonyl-N-methyl-aspartyl-(β-benzylester)-L-phenylglycin-tert-butylester (5,32 mMol) werden in 300 ml Methanol gelöst und an der Autobürette unter Zugabe von 2 N methanolischer HCl bei einem pH von 6,5 über Pd/Aktivkohle katalytisch hydriert. Der Katalysator wird über Kieselgur abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

25

Ausbeute: 1,623 g (82%).

FAB-MS: 337,3 (M + H)⁺

30

18e. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-(L-N-methyl-aspartyl)-L-phenylglycin-tert-

butylester

Zu einer Lösung von 123 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-Hydrochlorid (0,25 mMol), 84 mg H-(N-Methyl-Asp)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (0,25 mMol) und 33,8 mg HOBt (0,25 mMol) in 5 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 55 mg DCC (0,25 mMol). Man läßt eine Stunde bei 0 °C und 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend läßt man den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen, saugt den Niederschlag ab und engt das Filtrat ein.

5

10 Ausbeute: 270 mg Rohprodukt.

FAB-MS: 775,2 (M + H)⁺

18f. ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-(L-N-methyl-aspartyl)-L-phenylglycin

15

270 mg ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-((4-biphenyl)-methyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-(L-N-methyl-aspartyl)-L-phenylglycin-tert-butylester werden in einer Mischung aus 2,7 ml Trifluoressigsäure und 0,3 ml Wasser gelöst. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engt im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wird die Substanz an Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz werden eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

20

Ausbeute: 30 mg weißer Feststoff (15%).

FAB-MS: 719 (M + H)⁺

25

Beispiel 19:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-(L-N-methyl-aspartyl)-L-phenylglycin

30

FAB-MS: 643,2 (M + H)⁺

Beispiel 20:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dibenzyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

5

FAB-MS: 705,2 (M + H)⁺

Beispiel 21:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-valin

10

FAB-MS: 595,2 (M + H)⁺

Beispiel 22:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-leucin

15

FAB-MS: 609,3 (M + H)⁺

20

Beispiel 23:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-serin

25

FAB-MS: 583,2 (M + H)⁺

Beispiel 24:

((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylalanin

30

FAB-MS: 643,3 (M + H)⁺

Beispiel 25:

5 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycinmethylester

FAB-MS: 643,2 (M + H)⁺

Beispiel 26:

10 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-(2-adamantyl)-amid

15 FAB-MS: 629,5 (M + H)⁺

Beispiel 27:

20 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-(1-adamantyl)-amid

FAB-MS: 629,3 (M + H)⁺

Beispiel 28:

25 ((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-(1-adamantylmethyl)-amid

FAB-MS: 643,4 (M + H)⁺

Die Beispiele 29 und 30 sind Diastereomere.

Beispiel 29: Diastereomer I

((S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 628,3 (M + H)⁺

5

Beispiel 30: Diastereomer II

((R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10

FAB-MS: 628,3 (M + H)⁺

Beispiel 31:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenylpropionsäure-Hydrochlorid

15

FAB-MS: 452 (M + H)⁺

20 Beispiel 32:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenylpropionsäure-Hydrochlorid

25

FAB-MS: 466 (M + H)⁺

Beispiel 33:

(R,S)-3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-3-phenylpropionsäure-Hydrochlorid

30

FAB-MS: 528,3 (M + H)⁺

Beispiel 34:

3-(((R,S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-amino)-propionsäure-Hydrochlorid

5

FAB-MS: 452,3 (M + H)⁺

Beispiel 35:

((S)-4-(3-Aminopropyl)-3-ethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

10

FAB-MS: 492,6 (M + H)⁺

15 Beispiel 36:

((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-ethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin

20

36a. ((S)-4-(3-Benzylloxycarbonylaminopropyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-ethylester

25 52 g (185,7 mMol) H-Orn(Z)-OCH₃ und 24,15 ml (185,7 mMol) Ethylmorpholin werden in 500 ml DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man läßt dann unter Rühren auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung wird das DMF im Vakuum entfernt und der Rückstand in 500 ml Essigester aufgenommen. Die Essigesterlösung wird mehrfach mit Wasser gewaschen, die Essigesterphase über Nacht auf 0 °C abgekühlt und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Es wird anschließend nochmals aus Essigester umkristallisiert.
Ausbeute: 55,4 g (79%).
CI-MS: 378 (M + H)⁺

30

36b. ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-ethyl-ester

6,74 g (17,8 mMol) ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-ethyl-ester werden in 40 ml DMF auf 0 °C abgekühlt. Danach werden portionsweise 0,49 g (20 mMol) Natriumhydrid zugegeben. Anschließend versetzt man mit 2,18 g (20 mMol) Ethylbromid und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure/Wasser (99:1:0,1:0,1) aufgetrennt.

Ausbeute: 5,4 g (75%).

ES-MS: 406 (M + H)⁺

36c. ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure

2,025 g (5mMol) ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-ethyl-ester werden in 15 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml einer 0,1 N LiOH-Lösung versetzt. Man läßt 4 Tage bei Raumtemperatur rühren. Nach Beendigung der Reaktion wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit Zitronensäure auf pH 3 gestellt. Man extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester, wäscht die organische Phase mehrmals mit Wasser und engt ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (8:3) chromatographiert.

Ausbeute: 810 mg (40%).

ES-MS: 378,3 (M + H)⁺

36d. ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester

810 mg (2,15 mMol) ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure werden in 10 ml DMF mit 87 mg (2,36 mMol) DCC und 290 mg (2,15 mMol) HOBt versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden 928 mg (2,15 mMol) H-Asp(OBu^t)-D-Phe(OBu^t) und 280 µl (2,15 mMol) N-

Ethylmorpholin zugegeben. Man läßt über Nacht reagieren. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff abfiltriert. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure/Wasser (97:3:0,1:0,1) chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (94%).

ES-MS: 738,4 (M + H)⁺

36e. ((S)-4-(3-Amino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester

1,5 g (2,03 mMol) ((S)-4-(3-Benzoyloxycarbonylamino)propyl)-3-ethyl-2,5-

dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester werden in 70 ml Methanol gelöst, mit 0,5 g 10 %igem Palladium/Aktivkohle-Katalysator versetzt und hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,2 g (92%).

MS: 604,3 (M + H)⁺

36f. ((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester

1 g (1,56 mMol) ((S)-4-(3-Amino)propyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester werden in 17 ml DMF gelöst. Zu der Lösung gibt man 0,228 g (1,56 mMol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-Hydrochlorid und 0,8 ml (4,68 mMol) Diisopropylethylamin hinzu und läßt über Nacht reagieren. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure/Wasser (95:5:0,5:0,5) gereinigt.

Ausbeute: 0,68 g (68%).

ES-MS: 646,4 (M + H)⁺

36g. ((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-ethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-

aspartyl-D-phenylglycin

0,68 g (1,05 mMol) ((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-ethyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-D-phenylglycin-di-tert-butylester werden in 10 ml einer Mischung aus Trifluoressigsäure und Wasser (95:5) gelöst. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Anschließend wird mit Amberlite IRA 93/45 in das Essigsäuresalz umgewandelt und durch Chromatographie über Sephadex G25 mit 1 M Essigsäure gereinigt.

10 Ausbeute: 0,181 g (32%).
FAB-MS: 534,3 (M + H)⁺

Beispiel 37:

15 ((S)-4-(3-Aminopropyl)-3-benzyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

FAB-MS: 553,6 (M + H)⁺

Beispiel 38:

20 ((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-benzyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

25 FAB-MS: 596,4 (M + H)⁺

Beispiel 39:

30 ((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-benzyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-D-aspartyl-L-phenylglycin-L-tyrosin-Hydrochlorid

FAB-MS: 792,4 (M + H)⁺

Beispiel 40:

((S)-4-(3-Guanidinopropyl)-3-benzyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-D-glutamyl-L-phenylglycin-L-tyrosin-Hydrochlorid

5 FAB-MS: 806,4 (M + H)⁺

Untersuchung der biologischen Aktivität

10 Als Testmethode für die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I auf die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 wird ein Assay verwendet, der für diese Interaktion spezifisch ist. Die zellulären Bindungspartner, d. h. die VLA-4-Integrine, werden in ihrer natürlichen Form als Oberflächenmoleküle auf humanen U937-Zellen (ATCC CRL 1593), die zur Gruppe der Leukozyten gehören, angeboten. Als spezifische Bindungspartner werden gentechnisch hergestellte rekombinante lösliche Fusionsproteine, bestehend aus der extrazytoplasmatischen Domäne von humanen VCAM-1 und der konstanten Region eines humanen Immunglobulins der Subklasse IgG1, verwendet.

Testmethode:

25 Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen (ATCC CRL 1593) an hVCAM-1(1-3)-IgG

1. Herstellung von humanem VCAM-1(1-3)-IgG und humanem CD4-IgG

30 Eingesetzt wird ein genetisches Konstrukt zur Expression der extrazellulären Domäne des humanen VCAM-1, verbunden mit der genetischen Sequenz der schweren Kette des humanen Immunglobulins IgG1 (Hinge, CH2 und CH3 Regionen), von Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA. Das

lösliche Fusionsprotein hVCAM-1(1-3)-IgG enthält die drei aminoterminalen extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen des humanen VCAM-1 (Damle und Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403). CD4-IgG (Zettlmeissl et al., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347) dient als Fusionsprotein für negative Kontrollen. Die rekombinanten Proteine werden als lösliche Proteine nach DEAE/Dextran-vermittelter DNA-Transfektion in COS-Zellen (ATCC CRL 1651) gemäß Standardprozeduren exprimiert (Ausubel et al., Current protocols in molecular biology, John Wiley & Sons, Inc., 1994).

5

10 2. Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen an hVCAM-1(1-3)-IgG

2.1 96 well-Mikrotiterplatten (Nunc Maxisorb) werden mit 100 µl/well einer Ziege-anti-human-IgG-Antikörperlösung (10 µg/ml in 50 mM Tris, pH 9,5) 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen der Antikörperlösung wird einmal mit PBS gewaschen.

15

2.2 150 µl/well eines Blockierungspuffers (1% BSA in PBS) wird 0,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Nach Entfernen des Blockierungspuffers wird einmal mit PBS gewaschen.

20

2.3 100 µl pro well eines Zellkulturüberstandes von transfizierten COS-Zellen wird für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Die COS-Zellen wurden mit einem Plasmid transfiziert, welches für die drei N-terminalen Immunglobulin-ähnlichen Domänen des VCAM-1, gekoppelt an den Fc-Teil von humanem IgG₁ (hVCAM-1(1-3)-IgG), codiert. Der Gehalt an hVCAM-1(1-3)-IgG beträgt ca. 0,5 - 1 µg/ml. Nach Entfernen des Kulturüberstandes wird einmal mit PBS gewaschen.

25

2.4 Die Platten werden mit 100 µl/well Fc-Rezeptor-Blockpuffer (1 mg/ml γ-Globulin, 100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen des Fc-Rezeptor-Blockpuffers wird einmal mit PBS gewaschen.

30

2.5 20 µl Bindungspuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) werden vorgelegt, die zu testenden Substanzen in 10 µl Bindungspuffer zugegeben und für 20 Minuten inkubiert. Als Kontrollen dienen Antikörper gegen VCAM-1 (BBT, Nr. BBA6) und gegen VLA-4 (Immunotech, Nr. 0764).

5

2.6 U937-Zellen werden 20 Minuten in Fc-Rezeptor-Blockpuffer inkubiert und anschließend in einer Konzentration von 1×10^6 /ml und in einer Menge von 100 µl pro well zupipettiert (Endvolumen 125 µl/well).

10

2.7 Die Platten werden in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht und ausgeschlagen. Der Vorgang wird wiederholt.

15

2.8 Anschließend werden 50 µl/well einer Färbelösung (16,7 µg/ml Hoechst Farbstoff 33258, 4 % Formaldehyd, 0,5 % Triton-X-100 in PBS) 15 Minuten auf den Platten inkubiert.

20

2.9 Die Platten werden ausgeschlagen, in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht. Der Vorgang wird wiederholt. Anschließend wird mit der Flüssigkeit in einem Cytofluorimeter (Millipore) gemessen (Sensitivität: 5, Filter: Anregungswellenlänge: 360 nm, Emissionswellenlänge: 460 nm).

25

Die Intensität des von den angefärbten U937-Zellen emittierten Lichts ist ein Maß für die Zahl der an der Platte verbliebenen, an das hVCAM-1(1-3)-IgG adhärenten U937-Zellen und somit ein Maß für die Fähigkeit der zugesetzten Testsubstanz, diese Adhäsion zu hemmen. Aus der Hemmung der Adhäsion bei verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz wird die Konzentration IC₅₀ berechnet, die zu einer Hemmung der Adhäsion um 50 % führt.

30

Testergebnisse:

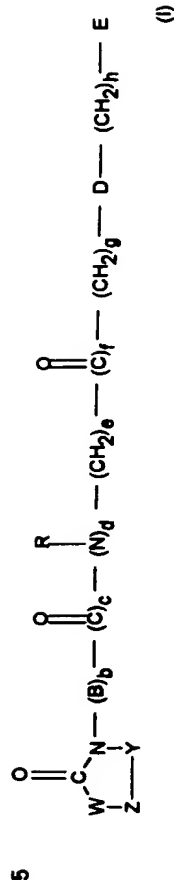
U937/VICAM-1 Zelladhäsionstest

IC₅₀ (µM)

5	1	140
	2	15
	4	1,1
	5	15
10	6	65
	7	25
	8	3,5
	9	0,5
	10	47
15	11	62
	12	2,7
	13	3,7
	14	0,25
	15	32
20	16	30
	17	79
	18	0,09
	19	0,2
	20	2,0
25	25	22
	33	45
	34	175
	35	250
	36	250
30	37	200
	38	45
	39	8
	40	27

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I,



in der

W für R¹-A-C(R¹³) oder R¹-A-CH=C steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für N(R⁰), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

10 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

15 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

D für C(R²)(R³), N(R³) oder CH=C(R³) steht;E Tetrazolyl, (R⁸O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

20 R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl bedeuten;

R¹ für X-NH-C(=NH)-(CH₂)_p oder X¹-NH-(CH₂)_p steht, wobei p für 0, 1, 2 oder 3 steht;

25 X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein

kann, (R⁸O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet; X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

5 R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R¹⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann;

15 R⁴ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarboxylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarboxylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-

C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxy, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

20 R⁸ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

25 R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

30 R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-

- Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;
 R¹³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
 R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-alkylphenyl)-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)- (C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R⁵ substituiert sein kann;
 R¹⁵ für R¹⁶ (C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
 R¹⁶ für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;
 e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;
 sowie deren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors.
 2. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß Anspruch 1, wobei in der Formel I R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, bevorzugt für unsubstituiertes oder im

- Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl, steht.
 3. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß Anspruch 1 und/oder 2, wobei in der Formel I gleichzeitig W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methyl, Ethyl, Trimethyl, Tetramethyl, Pentamethyl, Cyclohexyl, Phenyl, Phenylmethyl steht;
 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methyl, Ethyl, Trimethyl, Tetramethyl, Vinyl, Phenyl steht;
 E R¹⁰CO bedeutet;
 R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder Benzyl bedeutet;
 R⁹ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;
 R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;
 X für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl oder Hydroxy steht;
 R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;
 R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR¹⁴, CSNHR¹⁴, COOR¹⁵ und CONHR¹⁵ steht;
 und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen.
 4. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei in der Formel I W für R¹-A-C(R¹³) und R¹³ für (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht.
 5. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei in der Formel I R³ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder für

CONHR¹⁴ steht, wobei -NHR¹⁴ für den Rest einer α -Aminosäure, deren ω -Amino-
(C₂-C₈)-alkylamid, deren (C₁-C₈)-Alkylester oder deren (C₈-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-
alkylester, bevorzugt für den Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin,
Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C₁-C₈)-Alkylester oder (C₈-C₁₄)-Aryl-(C₁-
C₄)-alkylester, steht.

5

6. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei in der Formel 1
gleichzeitig

10 W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen
oder Phenylenmethyl steht;

15 B für einen Methylenrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,
steht;

20 R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₄)-
Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für H₂N-C(=NH), H₂N-C(=NH)-NH oder H₂N-CH₂ steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für den Rest CONHR¹⁴ steht;

25 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

R¹³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

R¹⁴ für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe (C₁-
C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch (C₁-
C₈)-Alkoxycarbonyl, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, und einen Rest aus der
Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

30

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.

7. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei in der Formel I
gleichzeitig

W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylenrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³)
und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Ethylen, Trimethylen,
Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;

5

B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen,
Tetramethylen, Vinylen, Phenylen steht;

E R¹⁰ CO bedeutet;

10 R Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₄)-
Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₈-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für X-NH-C(=NH), X-NH-C(=NX)-NH oder X-NH-CH₂ steht;

X für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₈)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-
Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, (C₈-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl oder
Hydroxy steht;

15

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR¹⁴ steht, wobei R¹⁴ hierin für einen unsubstituierten
oder durch einen oder mehrere (C₈-C₁₄)-Arylreste substituierten (C₁-C₈)-Alkylrest
steht;

20

R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₈)-Alkyl oder R¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für einen 7- bis 12-gliedrigen
verbückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise
ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus
der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch
einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-
C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann, und insbesondere R¹⁵ für einen
Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

25

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c
und d für 1 stehen.

30

8. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und 7, wobei in der Formel I
gleichzeitig

- W für R^1 -A-C(R^{13}) steht;
 Y für eine Carbonylgruppe steht;
 Z für $N(R^6)$ steht;
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen oder Phenylenmethyl steht;
 B für einen Methylenrest steht;
 D für $C(R^2)(R^3)$ steht;
 E für $R^{10}CO$ steht;
 R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;
 R⁰ für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;
 R¹ für $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ oder H_2N-CH_2 steht;
 R² für Wasserstoff steht;
 R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendioxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxyl und Benzoyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C_1-C_4) -Alkylrest, einen (C_2-C_4) -Alkenylrest, einen (C_2-C_4) -Alkynylrest oder einen (C_3-C_8) -Cycloalkylrest steht, und insbesondere R³ für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;
 R¹⁰ für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4) -Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;
 R¹³ für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.
9. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, worin in der Formel I gleichzeitig
 W für R^1 -A-C(R^{13}) steht;
 Y für eine Carbonylgruppe steht;
 Z für $N(R^6)$ steht;
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;
 B für einen Methylenrest steht;
 D für $C(R^2)(R^3)$ steht;

- E für $R^{10}CO$ steht;
 R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;
 R⁰ für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;
 R¹ für $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ oder H_2N-CH_2 steht;
 R² für Wasserstoff steht;
 R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendioxy, Hydroxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxyl und Benzoyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C_1-C_4) -Alkylrest, einen (C_2-C_4) -Alkenylrest, einen (C_2-C_4) -Alkynylrest oder einen (C_3-C_8) -Cycloalkylrest steht, und insbesondere R³ für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;
 R¹⁰ für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4) -Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;
 R¹³ für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht.
10. Verwendung von Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei in der Formel I gleichzeitig
 W für R^1 -A-C(R^{13}) steht;
 Y für eine Carbonylgruppe steht;
 Z für $N(R^6)$ steht;
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl steht;
 B für einen Methylenrest steht;
 D für $C(R^2)(R^3)$ steht;
 E für $R^{10}CO$ steht;

R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

5 R^1 für $H_2N-C(=NH)$, $H_2N-C(=NH)-NH$ oder H_2N-CH_2 steht;

R^2 für Wasserstoff steht;

R^3 für $R^{11}NH$ steht;

R^{10} für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, insbesondere (C_1-C_4) -Alkoxy, steht und bevorzugt R^{10} für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und

10 Isopropoxy steht;

R^{13} für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;

h für 0 steht.

15 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Entzündungshemmung.

20 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus oder von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

25 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma oder Allergien.

30 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von

cardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen oder von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung oder zur Therapie der Malaria.

5

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 sowie deren physiologisch verträglicher Salze zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors.

10

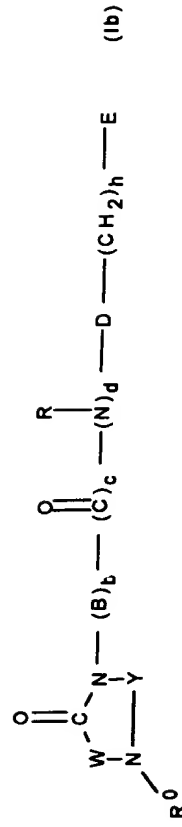
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salzen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen, zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus, von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Asthma, von Allergien, von cardiovaskulären Erkrankungen, von Arteriosklerose, von Restenosen, von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung, zur Therapie der Malaria, oder als Entzündungshemmer.

15

20

17. Verbindungen der Formel Ib,

25



worin

W für R^1-A-CH oder $R^1-A-CH=C$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten alkenyl oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

10 D für C(R²)(R³) steht;

E Tetrazolyl, (R⁶O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;

15 R⁰ (C₇-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;

R¹ für X-NH-C(=NH)-(CH₂)_p oder X¹-NH-(CH₂)_p steht, wobei p für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 steht;

20 X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy-carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁶O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

25 X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R² Wasserstoff oder Phenyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴ oder CONHR⁴ bedeutet;

30 R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R⁴ substituiert sein kann;

R⁴ Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-

phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-

5 Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls

substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder

10 vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel

enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

15 R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-

(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die

20 Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls

Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

25 R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxy-carbonyl, wobei die

Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder

wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen,

30 Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-

Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet:

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

10 R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;

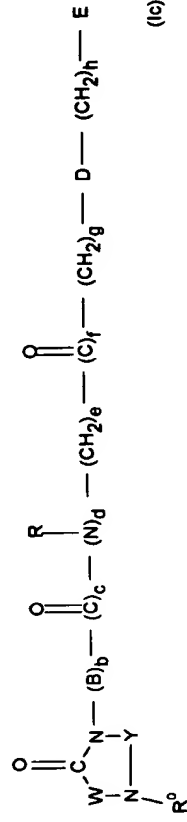
b, c, und d unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen können, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

15 h für die Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 steht; sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

18. Verbindungen der Formel Ib sowie deren physiologisch verträgliche Salze gemäß Anspruch 17 zur Verwendung als Arzneimittel.

19. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 17 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Träger- oder Zusatzstoffen enthält.

20. Verbindungen der Formel Ic,



(c)

in der

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

A einen Phenylrest steht;

5 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet;

D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

10 R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;

R^0 für im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;
 R^1 für $X-NH-C(=NH)-(CH_2)_p$ oder $X^1-NH-(CH_2)_p$ steht, wobei p für 0, 1, 2 oder 3 steht;

15 X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁸O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet:

20

X^1 eine der Bedeutungen von X hat oder $R^1\text{-NH-C}(=N\text{-}R^1)$ bedeutet, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkinyl, (C_2-C_8) -Alkenylcarbonyl, (C_2-C_8) -Alkinylcarbonyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^{14}$, $CONHR^{14}$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$ bedeutet;

R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_{28}) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste R^4 substituiert sein kann; R^4 Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-

aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl oder den Rest R⁵ bedeutet;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls

substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxy, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten

oder N-(C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder R⁹NHS(O)₂ bedeutet;

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkinyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

R¹³ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-

aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-

alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-

Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und R⁵ substituiert sein kann;

R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₈)-alkyl oder für R¹⁶ steht;

R¹⁶ für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig

0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

21. Verbindungen der Formel Ic sowie deren physiologisch verträgliche Salze gemäß Anspruch 20 zur Verwendung als Arzneimittel.

15 22. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ic gemäß Anspruch 20 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Träger- oder Zusatzstoffen enthält.